

Rev. Chil. Pediatr. 57(6): 575-579, 1986

Pseudohipoparatiroidismo y cardiomiopatía hipocalcémica

Dr. Selim Abara A.¹; Dr. Claudio Carranza V.²; Sr. Luis Henríquez F.³

Pseudohypoparathyroidism and hypocalcemic myocardopathy

A case of pseudohypoparathyroidism complicated with an hypocalcemic myocardopathy and a convulsive syndrome is presented. At the time of diagnosis, the most outstanding characteristics of this patient were: distinct phenotypic features; radiologic cardiomegaly; electrocardiographic alterations that suggested hypocalcemia; generalized osteoporosis and soft tissue calcification on skeletal X-ray films; low plasma calcium (4.53 mg%) and high plasma phosphorus (7.7 mg%) concentrations. Following treatment with vitamin D₃, calcium gluconate, aluminium hydroxide, acetildigitoxin, hydrochlorothiazide, and low phosphate diet, progressive improvement of plasma calcium and phosphate concentration and also normalization of the cardiac silhouette and of the electrocardiographic tracing were observed.

(Key words: Pseudohypoparathyroidism, Hypocalcemia, Myocardopathy).

El Pseudohipoparatiroidismo (PHP) es una enfermedad hereditaria descrita en 1942 por Albright¹ que resulta de la resistencia de los órganos efectores a la hormona paratiroidea (PTH). Se caracteriza por presentar hipocalcemia, hiperfosfemia y diversos rasgos fenotípicos que comprometen especialmente al esqueleto y que en conjunto reciben la denominación de "Osteodistrofia hereditaria de Albright" (OHA). Actualmente se postula una transmisión hereditaria de tipo autosómica dominante². En esta enfermedad, a diferencia del Hipoparatiroidismo (HP), una infusión intravenosa de PTH no logra aumentar la excreción de fosfatos y de adenosin - 3', 5' monofosfato cíclico (cAMP) en orina, ni elevar la calcemia (prueba de Ellsworth-Howard). El Pseudo-pseudohipoparatiroidismo es una afección fenotípicamente similar al PHP que no presenta alteraciones bioquímicas³. Nuestro objetivo es presentar un caso de PHP complicado con una cardiomiopatía secundaria a hipocalcemia y discutir los hallazgos clínicos y de laboratorio, el tratamiento y la evolución, a la luz del conocimiento actual de esta patología.

Caso Clínico

Varón de 8 años controlado por retraso psicomotor, talla baja, estrabismo y síndrome convul-

sivo catalogado de epilepsia de tipo Gran Mal, en tratamiento con fenobarbital y fenitoina. Fue referido desde un hospital regional, donde había ingresado por status convulsivo e insuficiencia cardíaca congestiva, debido a que una vez controlada la emergencia neurológica y cardiovascular persistió cardiomegalia a pesar del uso de digitálicos y diuréticos. En el ingreso se registraron: retraso mental moderado; talla baja (-4 desviaciones estándar); facie redonda; puente nasal ancho; cuello corto; estrabismo convergente del ojo izquierdo; hipoplasia dental; lesiones cutáneas en forma de placas eritematoescamosas en tronco e intertrigo inguinal y genital; acortamiento bilateral del 4º y 5º orjejo y 4º y 5º metacarpiano; estrías transversales finas en las uñas de las manos; ruidos cardíacos apagados; soplo mesosistólico 2/6 en el 4º espacio paraesternal izquierdo; signos de Chvostek y Trousseau; fondo de ojo normal sin cataratas. Calcemia 4,53 mg%; fosfemia 7,7 mg%; calcio en orina de 24 horas 29,6 mg; fosfatos en orina de 24 horas 2,67 g; magnesemia 1,53 mEq/L; gases en sangre: alcalosis metabólica compensada; fosfatasas alcalinas (FA) 720 mU/ml; transaminasa glutámico-oxaloacética (TGO) 93 U/ml; deshidrogenasa láctica (LDH) 455 U/lit (VN 150-450); creatininfosfoquinasa (CPK) 187 U/lit (VN 10-80); cAMP en orina 3,36 nmol/mg de creatinina (VN 4-7); PTH en plasma 0,8 ng/ml (VN <1); electrocardiograma: QRS de baja amplitud en todas las derivaciones, QT prolongado e inversión de ondas T; ecocardiografía: dilatación de las cavidades cardíacas, derrame pericárdico anterior y posterior; electroencefalograma: actividad lenta

1. Médico Pediatra. Hospital Exequiel González Cortés.
2. Profesor auxiliar de Pediatría. Hospital Exequiel González Cortés.
3. Interno de Medicina.

y paroxismos de ondas theta polimorfos generalizados con predominio en hemisferio izquierdo; glicemia 115 mg%; 17-ketoesteroides en orina 3,14 mg diarios (VN<5); triyodotironina en plasma (T_3) 80 ng% (VN 90-200); tetrayodotironina en plasma (T_4) 3,4 ug% (VN 5,5-12); hormona tirotrófica en plasma (TSH) 3,1 uU/ml (VN<5); radiografía de tórax: cardiomegalia global y signos de congestión venosa pulmonar pasiva; radiografía de esqueleto: osteoporosis generalizada, engrosamiento de bóveda craneana, acortamiento bilateral de 3^o, 4^o y 5^o metacarpiano y 4^o y 5^o metatarsiano, y calcificaciones extraesqueléticas (Figs. 1 y 2). No se observaron calcificaciones intracraneanas.

Fue tratado con régimen pobre en fosfatos y sodio, gluconato de calcio al 10% vía endovenosa (4 ml x kg x d) durante 3 días y luego gluconato de calcio granulado al 10% oral (600 mg x kg x d), hidróxido de aluminio en suspensión (10 ml cada 6 horas), fenobarbital (5 mg x kg x d), hidroclorotiazida (2 mg x kg x d) y acetildigitoxina (0,01 mg x kg x d). Al 5^o día había disminuido significativamente la fosfemia (4,85 mg%) pero la calcemia prácticamente no se mo-

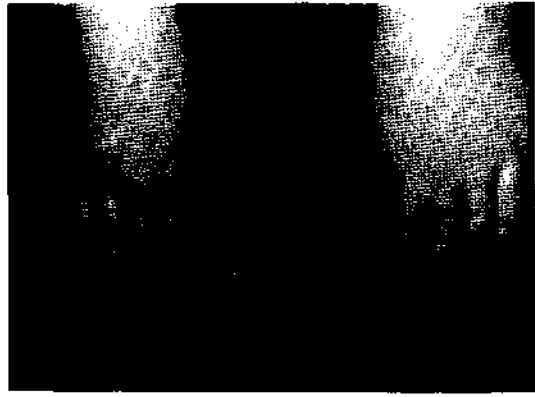


Fig. 2. Acortamiento de 4^o y 5^o orjejos.

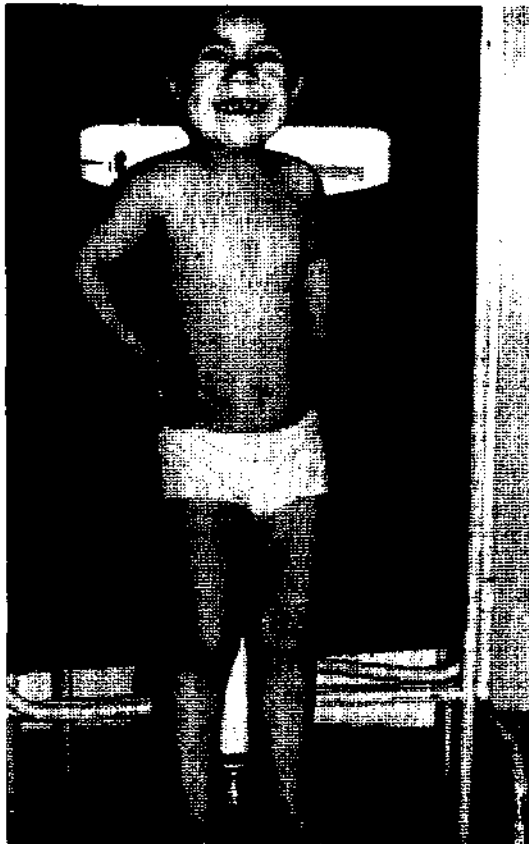


Fig. 1. Aspecto general del paciente. Nótese: facie redonda, puente nasal ancho, estrabismo convergente de ojo izquierdo, hipoplasia dental y cuello corto.

dificó (4,76 mg%), por lo que se administró vitamina D_3 (VD_3) en dosis inicial de 1.500 U x kg x d que se elevó paulatinamente hasta 2.500 U x kg x d, lo que coincidió con un ascenso progresivo de la calcemia hasta alcanzar valores normales (9,72 mg%) en el día 60.

Transcurridos 30 días de tratamiento el tamaño cardíaco (Fig. 3) y el trazado electrocardiográfico eran normales, situación que se mantuvo en controles posteriores haciendo innecesario el empleo de digitálicos y diuréticos. La calcemia a los 30 y 40 días era de 6,88 y 7,14 mg% respectivamente, con fosfemias de 4,68 y 4,8 mg% en cada caso.

En el día 45 de tratamiento el paciente transgredió el régimen de alimentación; dos días después la fosfemia era de 8,19 mg%, pero descendió a 5,46 mg%, pocos días después de volver a la dieta prescrita.

Después de dos meses de tratamiento, estando el paciente ambulatorio y estabilizado (calcemia 9,72 mg%, fosfemia 5,40 mg%, mejoría de la actividad psicomotora, sin signos y síntomas de hipocalcemia, ni evidencias de insuficiencia cardíaca), junto con régimen hipofosfémico, fenobarbital y VD_3 , se inició la administración de liotironina en dosis progresiva hasta 50 mg/m² de superficie corporal. Mediciones posteriores de T_3 y T_4 resultaron normales. El tratamiento con fenobarbital se mantuvo por persistir alteraciones electroencefalográficas de tipo comicial (paroxismos con ondas theta).

No fue posible estudiar a los parientes por tratarse de una familia en situación irregular proveniente de un sector rural alejado.

DISCUSION

La falla del eje glándula paratiroides-órgano efector provoca un estado de hipoparatiroidismo, según el nivel comprometido ocurren distintas entidades⁴. Esta falla puede deberse a insuficien-



Fig. 3. Radiografía de tórax antes y después del tratamiento. Se aprecia regresión de la cardiomegalia y de la congestión pulmonar en el día 30 de tratamiento.

te producción de PTH; a producción de PTH fisiológicamente inactiva (excepcional)⁵, o, a resistencia periférica a la PTH. A este último grupo pertenece el PHP tipo I, en que falla la síntesis de cAMP, y el PHP tipo II, en el cual el cAMP sintetizado no logra expresarse.

El caso presentado corresponde a la forma clásica de PHP (Tipo I), y el diagnóstico se fundamenta en la presencia de rasgos fenotípicos característicos; síndrome de hipocalcemia e hiperfosfemia; concentración plasmática de PTH normal o elevada y concentración urinaria de cAMP disminuida^{6,7}. La confirmación del diagnóstico se obtiene con la prueba de Ellsworth-Howard^{6,7,8}, que en este caso no se realizó por no contar con PTH en nuestro medio.

El PHP Tipo II, si bien presenta alteraciones bioquímicas similares al PHP Tipo I, generalmente no se acompaña de osteodistrofia, y la administración de PTH exógena no induce respuesta fosfatúrica ni hipercalcémica pero logra aumentar la concentración de cAMP en orina, lo que sugiere un defecto más allá del complejo receptor-adenilciclase^{6,9}.

La mayoría de los rasgos fenotípicos descritos en el PHP, como también signos y síntomas atribuibles a hipocalcemia, ocurrieron en nuestro enfermo que, sin embargo, no mostró evidencias de calcificaciones en los ganglios de la base del cerebro ni cataratas.

El estudio radiológico del esqueleto reveló tres aspectos de la enfermedad: calcificaciones extra-esqueléticas, dependientes de la hiperfosfemia; signos de OHA, y signos de hiperparatiroidismo en el hueso caracterizados por desmineralización ósea intensa. Esto último indica que el esqueleto responde a PTH, a diferencia del túbulo renal que es resistente. En el PHP hay un espectro de

sensibilidad del esqueleto a PTH¹⁰ cuyo mecanismo no se ha dilucidado. En pacientes con PHP Tipo I se ha reportado un déficit de 1,25(OH)₂ Vitamina D, que también participa en la patogénesis de las alteraciones esqueléticas^{4,11,12,13}. Es posible que la hidroxilación renal de la Vitamina D (VD), estimulada por PTH, sea mediada por el cAMP^{12,13}. Por otra parte la vitamina también podría influir de alguna manera en la génesis de la resistencia renal a PTH, pues se ha informado resistencia tubular renal a PTH, reversible a la administración de Vitamina D₂¹⁴.

Las convulsiones son una forma común de presentación del PHP y se explican por hipocalcemia; pueden ser de cualquier tipo aunque preferentemente Gran Mal^{7,10,15}. El tratamiento anticonvulsivante es discutido⁷. El retardo mental, más frecuente en PHP que en HP idiopático, era moderado en nuestro paciente. Su intensidad es mayor mientras más precoz sea el inicio de la enfermedad clínica, y más tarde comience el tratamiento⁷.

La alcalosis metabólica compensada que ocurre en estos enfermos es consecuencia de la hipocalcemia y de falla en la excreción renal de bicarbonato.

La hipocalcemia extrema puede producir alteraciones del músculo cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva, y alteraciones electrocardiográficas características^{4,6,7,16}. Nuestro enfermo tenía cardiomegalia resistente a los digitálicos y diuréticos, que respondió dramáticamente al tratamiento de su condición básica, aún cuando la calcemia no se había normalizado por completo (Fig. 3). El calcio, ión fundamental en el mecanismo de la contracción muscular, está involucrado en la génesis de esta cardiopatía reversible, y probablemente también el magnesio, ya que fre-

cientemente hay escasez de él en pacientes con PHP o HP^{16,17}. En el caso comentado la magnesemia era normal y no fue necesario dar un aporte suplementario del ión, aunque el nivel plasmático no es un buen indicador del déficit tisular⁴.

La concentración elevada de enzimas (TGO, LDH y CPK) es concordante con otros reportes de cardiomiopatía hipocalcémica¹⁶. También se han encontrado aumentadas estas enzimas en el plasma de pacientes con PHP sin signos clínicos de miopatía o cardiomiopatía¹⁸. Es probable que la hipocalcemia produzca injuria en la fibra muscular que no siempre tenga traducción clínica, y que las fibras miocárdicas sean más susceptibles a esta agresión.

Los hallazgos de concentraciones plasmáticas bajas de T₃ y T₄ y normales de TSH, sugieren algún grado de resistencia de la glándula Tiroides a la acción de TSH. Las cifras de T₃ y T₄ se normalizaron con el uso de liotironina. En el PHP suele existir con frecuencia compromiso multihormonal^{7,19,20} que sugiere un defecto más generalizado. Recientemente se ha demostrado una falla en la activación de la enzima adenil ciclasa que se explica por falta de unión del guanidín trifosfato con un sitio de la enzima denominado "unidad G". Se ha encontrado disminución significativa de la "unidad G" en membranas de los glóbulos rojos, fibroblastos y plaquetas de pacientes con PHP asociado a OHA^{20,21,22}. Esto explicaría en parte la resistencia a varias hormonas que actúan a través del cAMP.

En este caso, la respuesta al tratamiento ilustra lo importante que es el uso de Vitamina D, sin la cual no se logró elevar la calcemia, y del régimen pobre en fosfatos, cuya transgresión coincidió con una elevación significativa de la fosfemia. Por lo general se recomienda emplear los preparados de hidroxilados de la vitamina, pues su acción es más rápida y su vida media más corta^{4,7,23}.

La administración de calcio debe ser hecha por vía endovenosa durante la emergencia hipocalcémica⁷ continuando luego por vía oral aunque esto último no es obligado y carece de valor si no se aporta simultáneamente Vitamina D. Otras medidas terapéuticas incluyen el empleo de hidróxido de aluminio, que disminuye la absorción intestinal de fosfatos; magnesio, si existe hipomagnesemia¹⁷; diuréticos tiazidas, cloruro de amonio y acetazolamida, cuya utilidad se discute^{4,23}.

RESUMEN

Se presenta un caso de pseudohipoparatiroidi-

dismo complicado con una cardiomiopatía hipocalcémica y un síndrome convulsivo. En el momento del diagnóstico, los hechos más destacados fueron: rasgos fenotípicos característicos, cardiomegalia radiológica, alteraciones electrocardiográficas compatibles con hipocalcemia, osteoporosis generalizada y calcificaciones de tejidos blandos en la radiografía de esqueleto, calcio plasmático 4,53 mg% y fosfato plasmático 7,7 mg%.

En respuesta al tratamiento con Vitamina D₃, gluconato de calcio, hidróxido de aluminio, acetildigitoxina, hidroclorotiazida, y con un régimen pobre en fosfatos, se obtuvo una mejoría progresiva del calcio y fósforo plasmáticos, junto con la normalización de la silueta cardíaca y del trazado electrocardiográfico.

REFERENCIAS

1. Albright, F., Burnett, C., Smith, P., Parson, W.: Pseudohypoparathyroidism: an example of "Scabright-Bantam Syndrome". *Endocrinology* 3: 922, 1942.
2. Kinard, R.E., Walton, J.E., Buchwalter, J.A.: Pseudohypoparathyroidism. Report on a family with four affected sisters. *Arch. Intern. Med.* 139: 204, 1979.
3. Albright, F., Forbes, A.P., Henneman, P.H.: Pseudo-Pseudohypoparathyroidism. *Trans. Assoc. Am. Physicians*, 65: 337, 1952.
4. Breslau, N.A., Pak, Ch.: Hypoparathyroidism. *Metabolism* 28: 1261, 1979.
5. Nagaut De Deuxchaisnes, Ch., Fischer, J., Dambacher, M.A., Devogelaer, J.P., Arber, Ch., Zanelli, J.M., Parsons, J.A., Loveridge, N., Bitensky, L., Chayen, J.: Dissociation of Parathyroid Hormone bioactivity and immunoreactivity in Pseudohypoparathyroidism type I. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 53: 1105, 1981.
6. Anast, C.S.: Parathyroid disorders in children. *Pediatr. Ann.* 9: 376, 1980.
7. Rasmussen, H., Reifenshtein, E.C.Jr.: The Parathyroid Gland, in: Williams, R., "Endocrinology" Third Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia and London, 1967. Chap. 11, Pág. 814.
8. Wilson, D., Hadden, D.: Pseudohypoparathyroidism presenting with Rickets. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 51: 1184, 1980.
9. Tsang, R.C., Noguchi, A., Steichen, J.: Pediatric Parathyroid disorders. *Pediatr. Clin. North. Am.* 26: 223, 1979.
10. Kidd, G.S., Schaff, M., Adler, R.A., Lanman, M.N., Wray, H.L.: Skeletal responsiveness in Pseudohypoparathyroidism. A spectrum of clinical disease. *Am. J. Med.* 68: 772, 1980.
11. Lambert, P., Hollis, B., Bell, N., Epstein, S.: Demonstration of a lack of change in serum 1,25 Dihydroxy Vit D in response to parathyroid extract in Pseudohypoparathyroidism. *J. Clin. Invest.* 66: 782, 1980.
12. Braun, J.J., Birkenhäger, J.C., Visser, T.J., Juttman, J.R.: Lack of response of 1,25 Dihydroxycholecalciferol to exogenous parathyroid hormone in a patient with treated Pseudohypoparathyroidism. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 14: 403, 1981.

13. Yamaoka, K., Seino, Y., Ishida, M., Ishii, T., Shimotsuji, T., Tanaka, Y., Kurose, H., Matsuda, S., Satomura, K., Yabuuchi, H.: Effect of dibutyl 3,5, monophosphate administration on plasma concentration of 1,25, dihydroxy Vit D in Pseudohypoparathyroidism type I. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 53: 1096, 1981.
14. Aksner, L., Aarskog, D.: Effect of parathyroid hormone on 1,25 Dihydroxy Vit D formation in type I Pseudohypoparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 51: 1223, 1980.
15. Iltum, F., Dupont, E., Dupont, A.: Pseudohypoparathyroidism: recent diagnostic aspects. *Ugeskr Laeger* 142: 2606, 1980.
16. Giles, T.D., Iteld, B.J., Rives, K.L.: The Cardiomyopathy of Hypoparathyroidism: another reversible form of heart muscle disease. *Chest.* 79: 225, 1981.
17. Rude, R.K., Oldham, S.B., Sharp, C.E., Singer, F.R.: Effect of magnesium on parathyroid hormone secretion in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 47: 800, 1978.
18. Pęchowiak, H., Grobner, W., Kresus, H.: Pseudohypoparathyroidism and hypocalcemic myopathy: a case report. *Klin. Wochenschr.* 51: 1195, 1981.
19. Shapiro, M.S., Bernheim, J., Gutman, A., Arber, I., Spitz, I.M.: Multiple abnormalities of anterior Pituitary hormone secretion in association with Pseudohypoparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 51: 483, 1980.
20. Spiegel, A.M., Levine, M.A., Aurbach, G.D., Downs, R.W., Marx, S.J., Lasker, R.D., Moses, A.M., Breslau, N.A.: Deficiency of hormone receptor-adenylate cyclase coupling protein: basis for hormone resistance in pseudohypoparathyroidism. *Am. J. Physiol.* 243: E 37, 1982.
21. Farfel, Z., Brickman, A.S., Kaslow, H.R., Brothers, V.M., Bourne, H.R.: Defect of receptor-cyclase coupling protein in Pseudohypoparathyroidism. *N. Engl. J. Med.* 303: 237, 1980.
22. Levine, M.A., Downs, R.W., Moses, A.M., Breslau, N.A., Marx, S.J., Lasker, R.D., Rizzoli, R.E., Aurbach, G.D., Spiegel, A.M.: Resistance to multiple hormones in patients with Pseudohypoparathyroidism. Association with deficient activity of Guanina nucleotide regulatory protein. *Am. J. Med.* 74: 545, 1983.
23. Pumarino, H., Piraino, P., Contreras, P., Bradford, I., Generini, G.: Hipoparatiroidismo primario y secundario a cirugía de cuello. *Rev. Med. Chil.* 106: 19, 1978.